

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/039810 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 493/10, A61K 49/00, G01N 21/64

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003205

(22) Date de dépôt international :
28 octobre 2003 (28.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/13528 29 octobre 2002 (29.10.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LAB-ORATOIRES SYNTH-INNOVE [FR/FR]; 2bis, rue du Pont de l'Eure, F-75020 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
TRAN-GUYON, Joanne [FR/FR]; 5, rue Marcel Pagnol, F-78180 Montigny le Bretonneux (FR). **SCHERNINSKI, François** [FR/FR]; 5, rue des Goncourt, F-75011 Paris (FR).

(74) Mandataires : **TOUATI, Catherine** etc.; Cabinet Plasseraud, 65/67 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(48) Date de publication de la présente version corrigée:
7 avril 2005

(15) Renseignements relatifs à la correction:
voir la Gazette du PCT n° 14/2005 du 7 avril 2005, Section II

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: HIGH PURITY PHTHALEIN DERIVATIVES AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Titre : PHTHALEINES DE PURETE ELEVEE ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION

(57) Abstract: The invention concerns high purity phthalic acid derivatives enabling their use for medical applications or in the field of biotechnology, as well as their preparation method whereby a phthalic anhydride derivative is condensed with a naphthol or phenol derivative in an organic acid ester and the crystals of the resulting condensate are converted by action of a strong acid or one of its precursors in anhydrous medium.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur des phtaléines de pureté élevée qui leur permettent d'être utilisées pour des applications médicales ou dans le domaine de la biotechnologie, ainsi que sur leur procédé de préparation suivant lequel un dérivé de l'anhydride phtalique est condensé avec un dérivé de naphthol ou de phénol dans un ester d'acide organique et les cristaux du produit de condensation obtenu sont convertis par action d'un acide fort ou un de ses précurseurs en milieu anhydre.



WO 2004/039810 A1

JC20 Rec'd PCT/PTO 29 APR 2005

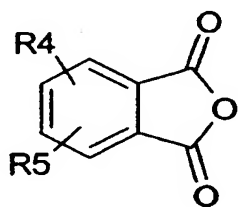
dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5 qui sont identiques ou différents les uns des autres, sont choisis dans le groupe comprenant les radicaux ou groupements suivants : hydrogène, hydroxyle, halogène, acétyle, amino, phosphate, nitro, sulfonate, carboxy, alkyl-carboxy de 2 à 30 atomes de carbone, alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, carboxyalkyle ayant de 2 à 30 atomes de carbone, aminoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, sulfoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, aryl-alkyle, halogénoaryle, arylester, succinimidylester, isothiocyanate, maléimide, iodoacétamide, halogénoacétamide, chlorosulfonique, les bases puriques ou pyrimidiques, les oses, de préférence les hexoses ou les pentoses, les oligosides et les polysides, les polypeptides, les protéines et les phospholipides, R3 et R5 ne représentant pas chacun l'hydrogène lorsque R1 représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, R2 représente un groupe hydroxy et R4 représente un groupe $-\text{COOH}$, ces phtaléines ne contenant pas plus de 1% en poids, de préférence pas plus de 0,5% en poids et plus préférentiellement encore pas plus de 0,2% en poids d'impuretés résiduelles.

Une phtaléine particulièrement intéressante, notamment pour des applications ophtalmiques est la fluorescéine présentant une telle pureté.

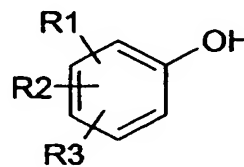
Il est connu de préparer les phtaléines de formule (I) par condensation d'un dérivé de l'anhydride phtalique et d'un

iodoacétamide, halogénoacétamide, chlorosulfonique, les bases puriques ou pyrimidiques, les oses, de préférence les hexoses ou les pentoses, les oligosides et les polyosides, les polypeptides, les protéines et les phospholipides,

- 5 R3 et R5 ne représentant pas chacun l'hydrogène lorsque R1 représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, R2 représente un groupe hydroxy et R4 représente un groupe $-\text{COOH}$,
par condensation d'un dérivé de l'anhydride phtalique de formule (II) avec un composé phénolique ou naphtholique de
10 formule (III)



(II)



(III)

- dans lesquelles R1, R2, R3, R4, R5 ont les mêmes
15 significations que ci-dessus,
au sein d'un solvant constitué par un ester d'acide organique.

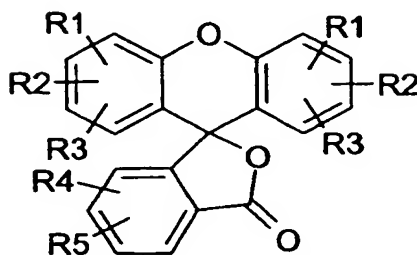
- De façon particulièrement avantageuse, le composé de départ (III) qui est condensé avec l'anhydride phtalique (II)
20 est choisi dans le groupe comprenant notamment le résorcinol, l'orcinol, le naphthol, le pyrogallol, l'alkylaminophénol et l'arylamino-phénol.

- Dans le cas où le résorcinol est utilisé comme produit de départ, le procédé conforme à l'invention permet la
25 préparation de la fluorescéine.

De façon avantageuse, le solvant utilisé dans le procédé

REVENDEICATIONS

1. Phtaléine de formule générale (I) :



5

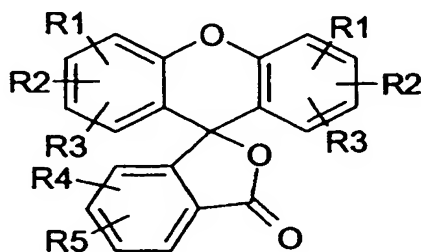
(I)

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5 qui sont identiques ou différents les uns des autres, sont choisis dans le groupe comprenant les radicaux ou groupements suivants : hydrogène, hydroxyle, halogène, acétyle, amino, phosphate, nitro, sulfonate, carboxy, alkyl-carboxy de 2 à 30 atomes de carbone, alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, carboxyalkyle ayant de 2 à 30 atomes de carbone, aminoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, sulfoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, aryl-alkyle, halogénoaryle, arylester, succinimidylester, isothiocyanate, maléimide, iodoacétamide, halogénoacétamide, chlorosulfonique, les bases puriques ou pyrimidiques, les oses, de préférence les hexoses ou les pentoses, les oligosides et les polysides, les polypeptides, les protéines et les phospholipides,

R3 et R5 ne représentant pas chacun l'hydrogène lorsque R1 représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, R2 représente un groupe hydroxy et R4 représente un groupe $-\text{COOH}$, ces phtaléines ne contenant pas plus de 1% en poids, de
5 préférence pas plus de 0,5% en poids et plus préférentiellement encore pas plus de 0,2% en poids d'impuretés résiduelles.

2. Phtaléine selon la revendication 1 constituée par la fluorescéine.

10 3. Procédé de préparation des phtaléines, débarassées de leurs impuretés résiduelles, présentant la formule générale (I) :

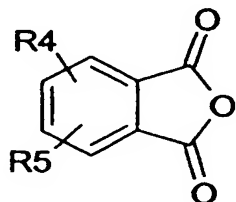


(I)

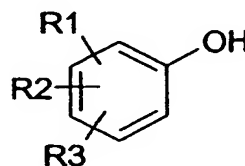
15

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5 qui sont identiques ou différents les uns des autres, sont choisis dans le groupe comprenant les radicaux ou groupements suivants : hydrogène, hydroxyle, halogène, acétyle, amino, phosphate, nitro,
20 sulfonate, carboxy, alkyl-carboxy de 2 à 30 atomes de carbone, alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de
25 carbone, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone,

- carboxyalkyle ayant de 2 à 30 atomes de carbone, aminoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, sulfoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, aryl-alkyle, halogénoaryle, arylester, succinimidylester, isothiocyanate, maléimide, iodoacétamide, halogénoacétamide, chlorosulfonique, les bases puriques ou pyrimidiques, les oses, de préférence les hexoses ou les pentoses, les oligosides et les polysides, les polypeptides, les protéines et les phospholipides,
- 10 R3 et R5 ne représentant pas chacun l'hydrogène lorsque R1 représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, R2 représente un groupe hydroxy et R4 représente un groupe $-\text{COOH}$, caractérisé par le fait que l'on condense un dérivé de l'anhydride phtalique de formule (II) avec un composé
- 15 phénolique ou naphtolique de formule (III)



(II)



(III)

- dans lesquelles R1, R2, R3, R4, R5 ont les mêmes significations que ci-dessus,
- 20 la condensation étant effectuée dans un solvant constitué par un ester d'acide organique.

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le composé de formule (III) est choisi dans le groupe comprenant le résorcinol, l'orcinol, le naphтол, le pyrogallol, l'alkylaminophénol et l'arylamino-phénol.
- 25

5. Procédé selon l'une des revendications 3 et 4, dans lequel le solvant est un ester d'acide organique de formule (IV)



5

dans laquelle R_6 est choisi dans le groupe comprenant les radicaux ou groupements suivants : hydrogène, alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, alkyl-aryle, aryl-alkyle, aryl-alkyle substitué, halogénoaryle, ary-lester, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone, R_7 représentant un groupe alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, alkyl-aryle, aryl-alkyle, aryl-alkyle substitué, halogénoaryle, ary-lester, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone.

6. Procédé selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisé par le fait que l'ester d'acide organique est choisi dans le groupe comprenant le benzoate, l'heptanoate, l'octanoate, le laurate, le myristate ou le palmitate de méthyle, d'éthyle, de propyle ou de butyle, et leurs mélanges.

7. Procédé selon l'une des revendications 3 à 6, caractérisé par le fait que la réaction de condensation est

conduite entre 150°C et 250°C, éventuellement sous pression.

8. Procédé selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisé par le fait qu'il est conduit en présence d'un catalyseur choisi dans le groupe comprenant notamment les
5 acides de Lewis, tels que ZnCl_2 ou AlCl_3 , les acides de Bronsted tels que H_2SO_4 ou l'acide polyphosphorique, de préférence un hydrogénosulfate alcalin et plus préférentiellement l'hydrogénosulfate de potassium (KHSO_4) ou l'hydrogénosulfate de sodium (NaHSO_4).

10 9. Procédé d'acidification du produit résultant de la condensation d'un dérivé de l'anhydride phtalique de formule (II) avec un composé phénolique ou naphtholique de formule (III), les formules (II) et (III) étant celles de la revendication 3, caractérisé par le fait qu'il est conduit en
15 milieu organique anhydre, par addition d'un acide fort ou un de ses précurseurs choisi dans le groupe comprenant l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide fluorhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide polyphosphorique, le pyrophosphate (P_2O_5) et leurs mélanges,
20 l'acidification étant menée jusqu'à conversion des cristaux de phtaléine résultant de la condensation en cristaux de phtaléine de structure différente.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le produit de condensation est le produit obtenu par
25 le procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 8.

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, caractérisé par le fait qu'il comporte une étape de lavage du produit obtenu après acidification, ladite étape de lavage étant effectuée à l'aide d'une solution de lavage

choisie dans le groupe comprenant l'eau, les alcools, les cétones, les éthers et les solvants halogénés, purs ou en mélange jusqu'à reconversion des cristaux dans la structure qu'ils avaient avant la réaction d'acidification.

5 12. Procédé de préparation d'une fluorescéine présentant une pureté telle que sa teneur en chacun des sous-produits de la réaction est inférieure ou égale à 0,2% et de préférence inférieure ou égale à 0,1%, la somme des teneurs en chacun de ces sous-produits étant inférieure ou égale à
10 0,5%, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- condensation de l'anhydride phtalique avec le résorcinol, dans un solvant constitué par un ester d'acide organique aliphatique ou aromatique, de préférence le benzoate ou le
15 palmitate d'éthyle ou de méthyle, en présence d'un catalyseur choisi dans le groupe comprenant notamment les acides de Lewis ou les acides de Bronsted, et de préférence un hydrogénosulfate alcalin,
- mise en suspension des cristaux de couleur rouge obtenus à
20 l'étape précédente dans un solvant anhydre choisi dans le groupe comprenant les alcools tel que l'éthanol absolu, les cétones telles que l'acétone, les éthers, les solvants halogénés, ou leurs mélanges,
- acidification de la suspension ainsi obtenue par addition
25 d'un acide fort ou un de ses précurseurs choisi dans le groupe comprenant notamment l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide fluorhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide
30 polyphosphorique, le pyrophosphate (P_2O_5), et leurs mélanges, jusqu'à conversion des cristaux de couleur rouge en cristaux de couleur jaune présentant le spectre de radiocristallographie de la figure 2,

- lavage des cristaux obtenus à l'aide d'une solution de lavage choisie dans le groupe comprenant l'eau, les alcools, les cétones, les éthers et les solvants halogénés, purs ou en mélange, ce lavage étant poursuivi jusqu'à la reconversion des cristaux de couleur jaune en cristaux de couleur rouge.

13. Procédé selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisé par le fait que l'acidification est réalisée par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux dans la suspension de phtaléine ou par l'action sur cette phtaléine d'acide chlorhydrique en solution dans le solvant organique anhydre, de préférence un alcool, une cétone, un éther, un solvant halogéné utilisés isolément ou en mélange, plus préférentiellement encore, l'isopropanol, l'éthanol absolu ou l'acétone, purs ou en mélange.

14. Procédé selon l'une des revendications 3 à 13, caractérisé par le fait que le catalyseur utilisé pour la réaction de condensation est constitué par l'hydrogénosulfate d'un métal alcalin, de préférence de l'hydrogénosulfate de potassium ou de sodium.

15. Cristaux de fluorescéine de couleur jaune présentant le spectre de radiocristallographie de la figure 2.

16. Cristaux de 4',5'-diméthylfluorescéine de couleur jaune présentant le spectre de radiocristallographie de la figure 4.

17. Cristaux de 4',5'-dihydroxyfluorescéine de couleur marron-rouge ou acajou présentant le spectre de radiocristallographie de la figure 6.

18. Phtaléines obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 14.

19. Fluorescéine obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 14.

20. 4',5'-diméthylfluorescéine obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 14.

21. 4',5'-dihydroxyfluorescéine obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 14.

5 22. Utilisation de la fluorescéine selon la revendication 2 ou obtenue selon le procédé des revendications 3 à 14 dans des applications pharmaceutiques en diagnostic notamment en imagerie médicale ou dans le domaine des applications en biotechnologie.

10